


A8

NOVEL COMPOUND, ITS PRODUCTION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

Patent number: JP1131169
Publication date: 1989-05-24
Inventor: RICHIIYAADO MAAKU HINDOREI
Applicant: BEECHAM GROUP PLC
Classification:
 - international: A61K31/425; A61K31/44; A61K31/505; C07D213/74;
 C07D239/42; C07D263/48; C07D263/58; C07D277/42;
 C07D277/82; C07D417/12
 - european:
Application number: JP19880221206 19880903
Priority number(s): GB19870020825 19870904; GB19870027987
 19871130; GB19880002454 19880204

Also published as:

 EP0306228 (A1)
 US5002953 (A1)
 LU90711 (A9)
 JP9183772 (A)
 JP9183771 (A)

more >>

Abstract not available for JP1131169
 Abstract of correspondent: **EP0306228**

Compounds of formula (I):
 <CHEM>

or a tautomeric form thereof, or a
 pharmaceutically acceptable salt thereof, or a
 pharmaceutically acceptable solvate thereof,
 wherein:

A<1> represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclyl group;

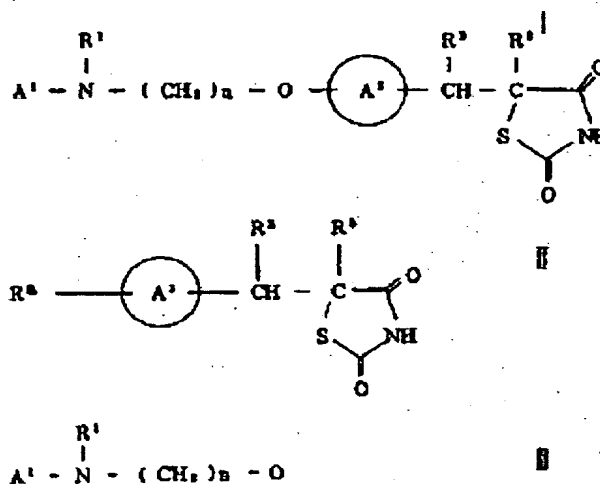
R<1> represents a hydrogen atom, an alkyl
 group, an acyl group, an aralkyl group, wherein
 the aryl moiety may be substituted or
 unsubstituted, or a substituted or unsubstituted
 aryl group;

R<2> and R<3> each represent hydrogen, or
 R<2> and R<3> together represent a bond;

A<2> represents a benzene ring having in total up to five substituents; and

n represents an integer in the range of from 2 to 6;

pharmaceutical compositions containing such
 compounds and the use of such compounds and
 compositions in medicine.



Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平1-131169

⑬ Int.Cl.⁴C 07 D 277/42
A 61 K 31/425
31/44
31/505

識別記号

ADP
ADN
ADN

庁内整理番号

7431-4C
7375-4C
7375-4C
7375-4C※

⑭ 公開 平成1年(1989)5月24日

審査請求 未請求 請求項の数 17 (全29頁)

⑮ 発明の名称 新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

⑯ 特 願 昭63-221206

⑰ 出 願 昭63(1988)9月3日

優先権主張 ⑱ 1987年9月4日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8720825

㉑ 1987年11月30日 ㉒ イギリス(GB) ㉓ 8727987

㉔ 1988年2月4日 ㉕ イギリス(GB) ㉖ 8802454

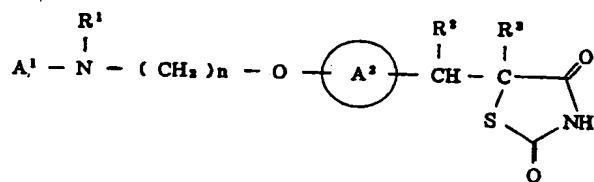
㉗ 発 明 者 リチャード・マーク・
ヒンドレイイギリス国、サリ州ケイティ18・5 エックスキュー、エプ
ソン、ユートリーボトムロード、グレートバー、ピーチャ
ムファーマシユーチカルズ(番地なし)㉘ 出 願 人 ビーチャム・グルー
ブ・ピーエルシーイギリス国、ミドルセックス州、ブレントフォード、グレ
ートウエストロード、ピーチャムハウス(番地なし)
外1名㉙ 代 理 人 弁理士 秋沢 政光
最終頁に続く明細書の添付(内容に変更なし)
明 細 書

1. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成
物

2. 特許請求の範囲

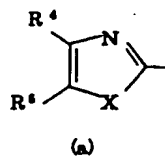
(1) 式(1)



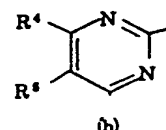
(1)

〔式中 A¹ は置換又は未置換の芳香族複素環式基
を表し；R¹ は水素原子、アルキル基、アシル基、アルア
ルキル基(式中アリール部分は置換されていても
又は未置換でもよい)又は置換又は未置換のアリ
ール基を表し；R² 及び R³ はそれぞれ水素を表すか又は R² 及
び R³ は一緒になつて結合を表し；A² は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン
環を表し；そして

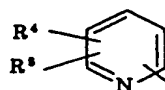
n は2～6の範囲の整数を表す〕

の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬
上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる
溶媒和物。(2) A¹ は酸素、硫黄又は窒素から選ばれる4個
以内のヘテロ原子を環に含む置換又は未置換の単
環又は縮合環の芳香族複素環式基を表す請求項1
記載の化合物。(3) A¹ は式(a)、(b)又は(c)

(a)



(b)



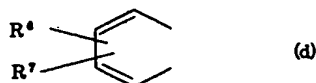
(c)

(式中 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は置換又は未置換のアリール基を表すか又は R^4 及び R^5 がそれぞれ炭素原子に結合しているときには R^4 及び R^5 はそれらが結合している炭素原子と一緒になつてベンゼン環を形成ししかも一緒になつて R^4 及び R^5 により示される各炭素原子は置換されていても又は未置換でもよく；そして式(a)の部分においてXは酸素又は硫黄を表す)

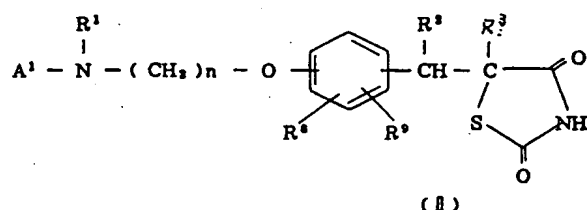
の部分を表す請求項1又は2記載の化合物。

(4) R^4 及び R^5 はそれぞれ独立して水素、アルキル又は置換又は未置換のフェニル基を表す請求項3記載の化合物。

(5) R^4 及び R^5 は一緒になつて式(d)



(式中 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)



(式中 A^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は請求項1の式(I)に関して規定した通りであり、 R^6 及び R^7 は請求項7の式(e)に関して規定した通りである)の請求項1記載の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物。

00 n は2又は3の整数を表す請求項1～9の何れか一つの項記載の化合物。

01 R^1 はメチル基を表す請求項1～10の何れか一つの項記載の化合物。

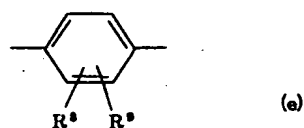
02 5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン；

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ベン

の部分を表す請求項3記載の化合物。

(6) R^6 及び R^7 はともに水素を表す請求項5記載の化合物。

(7) A^2 は式(e)



(式中 R^8 及び R^9 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)

の部分を表す請求項1～6の何れか一つの項記載の化合物。

(8) R^8 及び R^9 はそれぞれ水素を表す請求項7記載の化合物。

(9) 式(II)

ノチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン；
 5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン；
 5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン；
 5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン；
 5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン；
 5-(4-(2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルチアゾリル))アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン；
 5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルチアゾリル))アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン；

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - チアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - チアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フェニルチアゾリル) アミノ) エトキシ) ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フェニルチアゾリル)) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - フェニル - 5 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - フェニル - 5 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4,5 - ジメチルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4,5 - ジメチルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - [4 - (2 - (2 - ビリミジニルアミノ) エトキシ) ベンジル] - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - [4 - (2 - (2 - ビリミジニルアミノエトキシ) ベンジリデン)] - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - アセチル - N - (2 - ビリミジニル) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - (2 - (N - (2 - ベンゾチアゾリル) - N - ベンジルアミノ) エトキシ) ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - (2 - (N - (2 - ベンゾチアゾリル) - N - ベンジルアミノ) エトキシ) ベンジル) -

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチル - 5 - フェニルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - [2 - (5 - フェニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ) ベンジル] - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (5 - フェニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

2,4 - チアゾリジンジオン ;

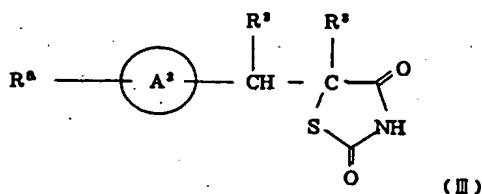
5 - (4 - [3 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ) プロポキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

5 - (4 - [3 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ) プロポキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ;

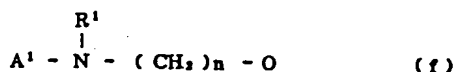
5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ビリジル) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン ; 及び

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ビリジル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン ; 又はその互変異性体及び / 又はその製薬上許容しうる塩及び / 又はその製薬上許容しうる溶媒和物。

03 (a) 式 (III)



(式中 R^1 , R^2 及び A^2 は式(1)に関して規定した通りであり、そして R^3 は式(f))

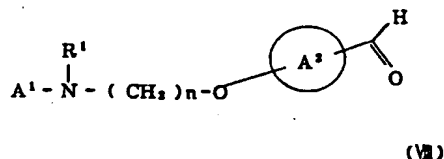


(式中 R^1 , A^1 及び n は式(1)に関して規定した通りである)

の部分に転化しうる部分である]

の化合物と R^3 該部分(f)へ転化しうる適切な試薬とを反応させるか; 又は

(b) 式(VII)



溶媒和物。

06 高血糖及び/又は高脂血の治療及び/又は予防に用いられる請求項1記載の式(1)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物。

07 高血糖及び/又は高脂血の治療及び/又は予防用の薬剤の製造のための請求項1記載の式(1)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物の用途。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は或る置換チアゾリジン誘導体、このような化合物の製法、このような化合物を含む製薬組成物及び医薬におけるこのような化合物及び組成物の用途に関する。

〔従来の技術〕

ヨーロッパ特許公開第 0008203.0139421, 0155845, 0177353, 0193256, 0207581 及び 0208420号明細書は、チアゾリジン

(式中 R^1 , A^1 , A^2 及び n は式(1)に関して規定した通りである)の化合物と 2,4-チアゾリジンとを反応させるかの何れかを行い; 次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程:

(I) 式(1)の化合物を式(1)の他の化合物に転化する工程;

(II) 式(1)の化合物の製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を製造する工程

を行うことよりなる式(1)の化合物及び/又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を製造する方法。

04 請求項1記載の式(1)の化合物又はその互変異性体又はその製薬上許容しうる塩又はその製薬上許容しうる溶媒和物及びそれに対する製薬上許容しうる担体を含む製薬組成物。

05 活性治療物質として用いられる請求項1記載の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる

誘導体に関しそれは低血糖及び低脂血活性を有すると開示されている。ケム・ファーム・ブル。

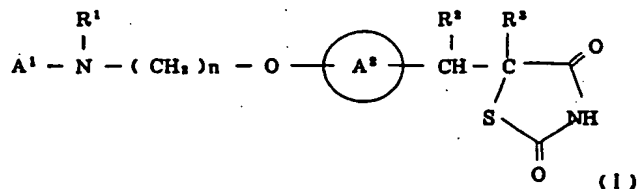
(Chem. Pharm. Bull.) 30(10) 3580~3600は、又低血糖及び低脂血活性を有する或るチアゾリジン誘導体に関している。

〔発明の概要〕

或る新規な置換チアゾリジン誘導体が改善された血糖低下活性を示しそれ故高血糖の治療及び/又は予防に用いられる可能性がありさらにⅡ型糖尿病の治療に特に用いられることが驚くべきことに見い出された。

これらの化合物は又高脂血、高血圧、心血管疾患及び或る食事障害を含む他の疾患の治療及び/又は予防に用いられる可能性があることが示される。

従つて本発明は式(1)



【式中 A¹ は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；

R¹ は水素原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基（式中アリール部分は置換されていても又は未置換でもよい）又は置換又は未置換のアリール基を表し；

R^2 及び R^3 はそれぞれ水素を喪すか又は R^2 及び R^3 は一緒になつて結合を喪し；

A^2 は合計で 5 個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そして

n は 2 ～ 6 の範囲の整数を表す]

の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

適当な芳香族の複素環式基は酸素、硫黄又は窒素

ている炭素原子と一緒になつてベンゼン環を形成ししかも一緒になつて R' 及び R'' により示される各炭素原子は置換されていても又は未置換でもよく；そして式(4)の部分において X は酸素又は硫黄を表す)

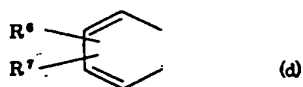
の部分を表す。

適切には A^1 は前述の式(4)の部分を表す。

適切には A^1 は前述の式(b)の部分を表す。

適切には A^1 は前述の式(c)の部分を表す。

一つの望ましい様相において R^4 及び R^5 は一
緒になつて式 (d)



(式中 R⁶ 及び R⁷ はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のサルキル又はアルコキシを要す)

④部分を表す。

適当には R^6 及び R^7 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル又はアルコキシを表す。

素から選ばれた4個以内のヘテロ原子を各環に含む置換又は未置換の単環又は縮合環の芳香族複素環式基を含む。

望ましい芳香族複素環式基は4～7個の環原子
好ましくは5又は6個の環原子を有する置換又は
未置換の単環の芳香族複素環式基を含む。

特に芳香族複素環式基は酸素、硫黄又は窒素から選ばれた1、2又は3個のヘテロ原子特に1又は2個のヘテロ原子を含む。

A¹ が5員芳香族複果環式基を表すときその適当な基はチアゾリル及びオキサゾリル特にオキサゾリルを含む。

A^1 が 6 員芳香族複素環式基を表すときその適当な基はピリジル又はピリミジニルを含む。

適当には R^1 及び R^2 はそれぞれ水素を表す。

好ましくは A' は式 (a), (b) 又は (c)

(式中 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は置換又は未置換のアリール基を表すか又は R^4 及び R^5 がそれぞれ炭素原子に結合しているときには R^4 及び R^5 はそれらが結合し

望ましくは R^6 は水果を表す。望ましくは R^7 は水果を表す。

好ましくは R^0 及び R^1 はともに水素を表す。

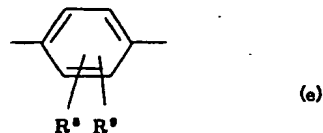
他の望ましい様相において R^4 及び R^5 はそれぞれ独立して水素、アルキル又は置換又は未置換のフェニル基を表しそしてさらに望ましくは R^4 及び R^5 はそれぞれ独立して水素、アルキル又はフェニルを表す。

好ましくは式(a)の部分では R^4 及び R^5 は一緒に
なつて式(d)の部分を表す。

好ましくは式(b)又は(c)の部分では R^4 及び R^5 はともに水素を要す。

部分 A² に関する適当な置換基はハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを含む。

題ましくは A^2 は式 (e)



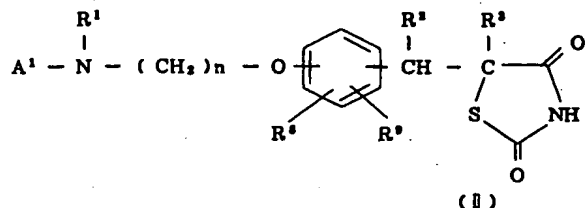
(式中 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)

の部分を表す。

適当には R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル又はアルコキシを表す。

好ましくは R^1 及び R^2 はそれぞれ水素を表す。望ましくは X は酸素を表す。望ましくは X は硫黄を表す。

一つの好ましい様相において本発明は式(II)



(式中 A^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は式(I)に関して規定した通りでありそして R^3 及び R^4 は式(e)に関して規定した通りである)

の式(I)の範囲内に全部入る一群の化合物又はそ

そして前記の2個の置換基により示されるアリール基の炭素原子はそれ自体置換されていても又は未置換でもよい)。

本明細書で用いられるとき用語「アリール」はハロゲン、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ又はアルキルカルボニル基から選ばれた5個以内好ましくは3個以内の基により任意に置換されていてもよいフェニル及びナフチルを含む。

本明細書で用いられるとき用語「ハロゲン」は弗素、塩素、臭素及び碘素；好ましくは塩素に関する。

本明細書で用いられるとき用語「アルキル」及び「アルコキシ」は12個以内の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖の炭素鎖を有する基に関する。

適当なアルキル基は $C_1 \sim 12$ アルキル基特に $C_1 \sim 6$ アルキル基例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル

の互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる複雑和物を提供する。

適当には、 n は2、3又は4多くは2又は3として特に2の整数を表す。

適当には R^1 は水素、アルキル、アシル特にアセチル又はベンジルを表す。

好ましくは R^1 はメチル基を表す。

前述の如く式(I)の化合物は数種の互変異性体の一つとして存在でき、そのすべては本発明に包含される。本発明は個々の異性体でも又は異性体の混合物でも、式(I)の化合物の異性体及びその製薬上許容しうる塩(その任意の立体異性体を含む)のすべてを包含することは理解されるだろう。

任意の複雑環式基について適当な置換基は以下の基よりなる群から選ばれた4個以内の置換基を含む。アルキル、アルコキシ、アリール及びハロゲン又はそれらが結合している炭素原子と一緒になっている隣接する炭素原子上の任意の2個の置換基(アリール基好ましくはベンゼン環を形成し

又は第三級ブチル基である。

任意のアルキル基に関する適当な置換基は用語「アリール」に関して上述したものを含む。

適当な製薬上許容しうる塩はチアゾリジンジオン部分の塩そして適切ならばカルボキシ基の塩を含む。

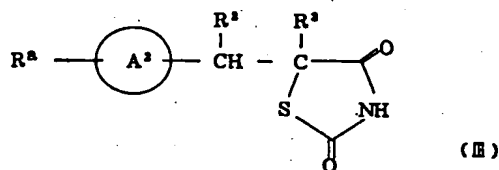
チアゾリジンジオン部分の適当な製薬上許容しうる塩は金属塩^特にアルカリ金属塩例えばリチウム、ナトリウム及びカリウム塩を含む。

カルボキシ基の適当な製薬上許容しうる塩は金属塩例えばアルミニウム、アルカリ金属塩例えばナトリウム又はカリウム、アルカリ土類金属塩例えばカルシウム又はマグネシウム及びアンモニウム又は置換アンモニウム塩例えば低級アルキルアミン例えばトリエチルアミン、ヒドロキシアルキルアミン例えば2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン又はトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、シクロアルキルアミン例えばピシクロヘキシルアミンとのもの、又はプロカイン、ジベンジルピペリジン、

N-ベンジル-β-フェネチルアミン、デヒドロアビエチルアミン、N、N'-ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン、N-メチルグルカミン又はピリジン型例えばピリジン、ゴリジン又はキノリンの塩基とのものを含む。

適当な製薬上許容しうる溶媒和物は水和物を含む。

他の様相において本発明は又式(III)



(式中 R^1 , R^2 及び A^1 は式(I)に関して規定した通りであり R^A は式(I)



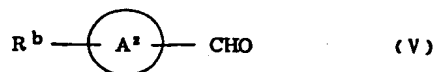
(式中 R^1 , A^1 及び n は式(I)に関して規定した通りである)

の部分に転化できる部分である]

適当な脱離基 R^X はハロゲン原子好ましくは塩素又は臭素原子又はチオアルキル基例えばチオメチル基を含む。

式(III)の化合物と適切な試薬との間の反応は式(III)の特別な化合物及び選ばれた試薬に適した条件下で行うことができ、従つて例えば式(III)(式中 R^A は $R^1HN-(CH_2)_n-O-$ を表す)の化合物と式(V)の化合物との間の上述の反応は0~60℃の範囲の温度で任意の適切な溶媒例えばテトラヒドロフラン中で行うことができる。

式(III)の化合物は式(V)



(式中 A^2 は式(I)の化合物に関して規定した通りであり R^B は部分 R^A 又は部分 R^A に転化できる部分である)

の化合物から、式(V)の化合物と2,4-チアゾリジンジオンとを反応させ；そして次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程：

の化合物と R^A を該部分(I)に転化できる適切な試薬とを反応させ、次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程：

(I) 式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に転化する工程；

(II) 式(I)の化合物の製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を行うことよりなる式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる水和物を製造する方法を提供する。

適当には R^A は $R^1HN-(CH_2)_n-O-$ (式中 R^1 及び n は式(I)に関して規定した通りである)を表す。

適当には R^A が $R^1HN-(CH_2)_n-O-$ のとき R^A を部分(I)へ転化できる適切な試薬は式(IV)



(式中 A^1 は式(I)に関して規定した通りであり R^X は脱離基を表す)の化合物である。

(I) 式(III)(式中 R^1 及び R^2 が一緒になつて結合を表す)の化合物を式(III)(式中 R^1 及び R^2 はそれぞれ水素を表す)の化合物に還元する工程；

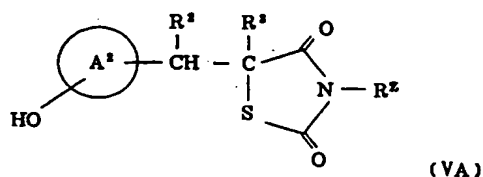
(II) 部分 R^B を部分 R^A へ転化する工程を行うことにより製造される。

式(V)の化合物と2,4-チアゾリジンジオンとの間の反応はもち論式(V)の化合物の性質に適した条件下で行われ、一般に反応は溶媒例えばトルエン中で適当には高温例えば溶媒の沸点温度でそして好ましくは適当な触媒例えばビベリジニウムアセテート又はベンゾエートの存在下で行われる。望ましくは式(V)の化合物と2,4-チアゾリジンジオンとの反応において反応中に生成する水は例えばデイーン・アンド・スターク装置により反応混合物から除去される。

R^A が $R^1HN-(CH_2)_n-O-$ を表すとき R^B に関する適当な基はヒドロキシル基である。

部分 R^B は任意の適当な手段により部分 R^A に転換でき例えば R^B がヒドロキシル基を表し R^A

が $R^1HN(CH_2)_n-O-$ を表すとき適切な転化は式 (VA)



(式中 R^1 , R^2 及び A^2 は式 (I) に関して規定した通りであり R^2 は水素又は窒素保護基である) の化合物を式 (VI)



(式中 R^1 及び n は式 (I) に関して規定した通りであり R^2 は水素又は窒素保護基である)

の化合物により適当なカップリング剤の存在下にカップリングし;そして次にもし必要ならば1種以上の下記任意の工程:

(I) 式 (III) (式中 R^2 及び R^3 は一緒になつて結合を表す) の化合物を式 (III) (式中 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素を表す) の化合物に還元する工程;

オンと反応させ次にもし必要ならば任意の保護基を除去することである。

好ましくは R^{11} はベンジルオキシ基を表す。

式 (VI) の化合物及び 2,4-チアゾリジンジオン間の反応の適当な条件では式 (V) の化合物及び 2,4-チアゾリジンジオン間の反応に関して前述したものである。

式 (N), (VI) 及び (VII) の化合物は周知の化合物であるか又は周知の化合物を製造するのに用いられるのと同様な方法を用いて製造されるかの何れかである。

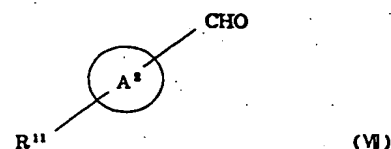
任意の前述の反応における適当な保護基は当業者が従来用いているものである。従つて例えば適当な窒素保護基はベンジル基又はベンジルオキシカルボニル基でありそして適当なヒドロキシ保護基はベンジル基である。

このような保護基の形成及び除去は保護される分子に適切な従来の方法である。従つて例えば R がベンジルオキシ基を表すときこのような基は式 (VII) (式中 R^{11} はヒドロキシ基である) の適切

(II) 任意の窒素保護基を除去する工程を行うことにより行われる。

式 (VA) 及び (VI) の化合物間のカップリング反応の適当なカップリング剤はジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンにより提供される。カップリング反応は低温度〜中程度の温度で任意の適当な溶媒中で例えば 0〜60℃の範囲の温度でテトラヒドロフラン中で行うことができる。

式 (VA) の化合物の製造の一つの例は特別な式 (VII)

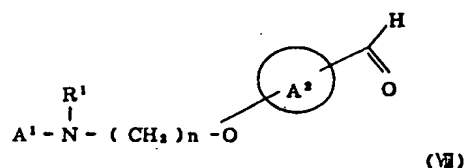


(式中 A^2 は式 (I) に関して規定した通りであり R^{11} はヒドロキシ基又は保護されたヒドロキシ基を表す)

の式 (V) 内に入る化合物を 2,4-チアゾリジンジ

化合物をベンジルハライド例えばベンジルプロミドにより処理し次に必要ならばベンジル基を温和なエーテル開裂試薬例えばトリメチルシリルヨードイドを用いて好都合に除去することにより製造できる。

式 (I) の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物又は式 (VII)



(式中 R^1 , A^1 , A^2 及び n は式 (I) に関して規定した通りである)

の化合物と 2,4-チアゾリジンジオンとを反応させ;次にもし必要ならば1種以上の下記任意の工程:

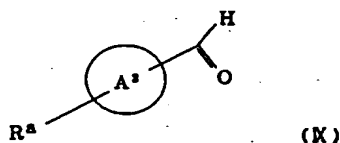
(I) 式 (I) の化合物を式 (I) の他の化合物に転化する工程;

(II) 式(I)の化合物の製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を製造する工程

を行うことにより製造できる。

式(VI)及び2,4-チアゾリジンジオン間の反応は適当には式(V)の化合物及び2,4-チアゾリジンジオン間の反応に用いられるのと同様な条件下で行うことができる。

式(VI)の化合物は式(K)



(式中 A^2 は式(I)に関して規定した通りであり R^2 は式(III)に関して規定した通りである)

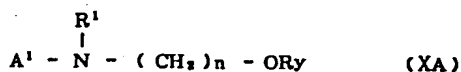
の化合物と R^2 を前記の部分(f)に転化できる適切な試薬とを反応させることにより製造される。

R^2 の適当な基は式(III)の化合物に関して前述したものを含む。従つて R^2 は前記の

る。

式(K)の化合物において R^2 はヒドロキシ基を表すことができる。

式(K)の化合物において R^2 がヒドロキシ基を表すとき特に適切な試薬は前述の式(X)の化合物又は式(XA)



(式中 A^1 , R^1 及び n は式(X)に関して規定した通りであり R^y はトシレート又はメシレート基を表す)

の化合物である。

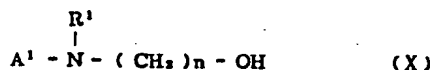
式(X) (式中 R^2 はヒドロキシ基である) の化合物及び前述の式(X)の試薬間の反応は適当には非プロトン性溶媒例えばテトラヒドロフラン中で低温から中程度の温度例えば外界温度で好ましくはカップリング剤例えばトリフェニルホスフィン及びジエチルアゾカルボキシレートにより提供されるものの存在下で行うことができる。

式(K) (式中 R^2 はヒドロキシ基である) の

$R^1HN-(CH_2)_n-O-$ を表し従つて式(K)の適切な化合物は前記の式(N)の試薬と反応して式(VI)の必要な化合物を提供することができる。

式(K)の化合物及び適切な試薬間の反応に関する適当な反応条件は前記の適切な試薬による化合物(III)の製造に関して前述したものを含むことができる。

好ましくは式(K)の化合物について R^2 は脱離基特に弗素原子を表す。 R^2 が脱離基好ましくは弗素原子を表すとき特別に適切な試薬は式(X)



(式中 R^1 , A^1 及び n は式(I)に関して規定した通りである)

の化合物である。

式(K)及び(X)の化合物間の反応は任意の適切な条件例えば溶媒例えばジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中で高温例えば 100 ~ 150 °C の範囲で適当には塩基例えば水素化ナトリウム又は炭酸カリウムの存在下で行うことができ

る。化合物及び前述の式(XA)の試薬間の反応は非プロトン性溶媒例えばジメチルホルムアミド中で低温から高温例えば 50 °C ~ 120 °C の範囲で好ましくは塩基例えば水素化ナトリウムの存在下で行うことができる。

式(XA)の化合物は溶媒例えばピリジン中でトシルハライド又はメシルハライドの何れかとの反応により式(X)の対応する化合物から製造できる。

式(K)の化合物は周知の化合物であるか又は周知の化合物を製造するのに用いられるのと同じ方法により製造される化合物であり例えば4-フルオロベンズアルデヒド及び4-ヒドロキシベンズアルデヒドは周知の市販の化合物である。

式(X)の試薬は前述の式(N)の化合物と前述の式(VI)の化合物とを反応させ次にもし必要ならば適切な従来の条件を用いて任意の鹽基保護基を除去することにより製造できる。

式(N)及び(VI)の化合物間の反応は任意の適当な条件例えば溶媒例えば非プロトン性溶媒例えばテトラヒドロフラン中で低温から中程度の温度

例えば0～60℃の範囲の温度で行われる。

望ましくはR¹が水素を表すとき反応は溶媒として式(V)の化合物を用い低温度から高温度で適当には高温度例えば100～170℃の範囲で行われる。

式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に転化する方法は下記の転化を含む。

(a) 式(I)(式中R²及びR³が一緒になつて結合を表す)の化合物を式(I)(式中R²及びR³がそれぞれ水素を表す)の化合物へ還元する方法、及び

(b) 一つの基R¹を他の基R¹へ転化する方法。

式(I)の化合物の式(I)の他の化合物への転化は任意の適切な従来のやり方を用いて行うことができる。

前述の転化(a)の適当な還元方法は接触還元又は金属/溶媒還元系の使用を含む。

接触還元で用いられる適当な触媒は炭素上パラジウム触媒好ましくは木炭上10%パラジウム触媒であり還元は溶媒例えばジオキサン中で適当には

より保護されうることは理解されるだろう。

適切ならば式(I)の化合物の異性体及びその製薬上許容しうる塩は従来の化学的方法を用いて個々の異性体として製造できる。

前述のように本発明の化合物は有用な治療的性質を有するものとして示される。

従つて本発明は活性治療物質として用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

従つて本発明は高血糖の治療及び/又は予防に用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

他の様相において本発明は又高脂血の治療及び/又は予防に用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

前述したように本発明は又高血圧、心血管疾患

外界温度で行われる。

適当な金属/溶媒還元系はメタノール中のマグネシウムを含む。

式(III)(式中R²及びR³が一緒になつて結合を表す)の化合物の式(III)(式中R²及びR³はそれぞれ水素を表す)の化合物への前述の還元は式(I)の化合物の転化(a)において前述したのと同様な条件下で行うことができる。

前述の転化(b)において一つの基R¹の他の基R¹への適当な転化は基R¹(水素を表す)の基R¹(アシル基を表す)への転化を含む。

式(I)(式中R¹は水素を表す)の化合物の式(I)(式中R¹はアシルを表す)の化合物への転化は任意の適切な従来のアシル化法を用いて例えば式(I)の適切に保護された化合物をアシル化剤により処理することにより行うことができる。例えば無水酢酸は式(I)(式中R¹はアセチルである)の化合物を製造するのに用いられる。

前述の転化(a)及び(b)において式(I)の化合物の任意の反応性基は必要ならば従来の化学的方法に

及び或る食事障害の治療に用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物はそれ自体投与されるか又は好ましくは製薬上許容しうる担体をも含む製薬上組成物として投与できる。

従つて本発明は又一般式(I)の化合物又はその互変異性体又はその製薬上許容しうる塩又はその製薬上許容しうる溶媒和物及びそれに対する製薬上許容しうる担体を含む製薬組成物を提供する。

本明細書で用いるとき用語「製薬上許容しうる」とはヒト及び動物の両方の用途のための化合物、組成物及び成分を包含し例えば用語「製薬上許容しうる塩」は動物薬として許容しうる塩を含む。

組成物はもし所望ならば使用のための手書き又は印刷された能書付したパックの形である。

通常、本発明の製薬組成物は経口投与用に適合

されようが他の経路例えば注射及び経皮吸収による投与用の組成物も又考えられる。

経口投与用の特に適した組成物は単位投与の形例えば錠剤及びカプセルである。他の固定した単位投与の形例えばパックで提供される粉末も又用いられる。

従来の製薬上の実地に従つて担体は希釈剤、充填剤、崩壊剤、^{湿潤剤}、着色剤、香料又は他の従来の添加物を含むことができる。

代表的な担体は例えば微結晶セルロース、澱粉、ナトリウム澱粉グリコラート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムラウリルサルフェート又は砂糖を含む。

最も適当には組成物は単位投与の形で処方されよう。このような単位投与物は通常、0.1～1000 ㎎さらに通常0.5～500 ㎎さらに特に0.1～250 ㎎の範囲の量の活性成分を含むだろう。

本発明は又ヒト又はヒト以外の哺乳動物における高血糖の治療及び／又は予防の方法を提供し、

投与物で摂取されて70 ㎏の成人に対する1日当りの全投与量は一般に0.1～6000 ㎎さらに普通には約1～1500 ㎎の範囲であろう。

高血糖のヒト以外の哺乳動物特にイヌの治療及び／又は予防において活性成分は経口で通常1日1～2回でそして約0.025 ㎎/㎏～25 ㎎/㎏例えば0.1 ㎎/㎏～20 ㎎/㎏の範囲の量で投与できる。同様な投与のやり方はヒト以外の哺乳動物の治療及び／又は予防に適している。

高血圧、心血管疾患及び食事障害の治療用の投与のやり方は一般に高血糖に関して前述したものである。

他の態様において本発明は高血糖の治療及び／又は予防用の薬剤を製造するための式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物の用途を提供する。

本発明は又高脂血、高血圧、心血管疾患又は或る食事障害の治療及び／又は予防用の薬剤の製造のための式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製

それはその必要がある高血糖のヒト又はヒト以外の哺乳動物に有効且非毒性の量の一般式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を投与することよりなる。

本発明はさらにヒト又はヒト以外の哺乳動物における高脂血の治療法を提供し、それはその必要がある高脂血のヒト又はヒト以外の哺乳動物に有効且非毒性の量の式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を投与することよりなる。

好都合には活性成分は前述の製薬組成物として投与されそしてそれは本発明の特別な態様を形成する。

高血糖のヒトの治療及び／又は予防及び／又は高脂血のヒトの治療及び／又は予防において一般式(1)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物は1日当り1～6回前述のような

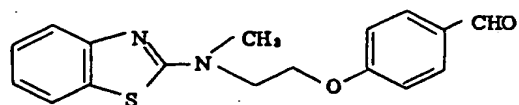
製薬上許容しうる溶媒和物の用途を提供する。

【実施例】

下記の参考例及び実施例は本発明を説明するがそれを決して制限するものではない。

参考例 1

4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



無水炭酸カリウム(2 ｇ)を含むジメチルスルホキシド(50 ml)中の4-フルオロベンズアルデヒド(1.5 ｇ)及び2-[N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ]エタノール(2.4 ｇ)の混合物を24時間100℃で撹拌した。混合物を室温に冷却し水(300 ml)に加えた。水溶液をジエチルエーテル(2×300 ml)により抽出した。有機抽出物を塩水(1×300 ml)により洗い乾燥

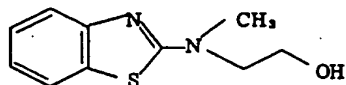
(MgSO_4) し、ろ過し蒸発乾固した。表題化合物がジクロロメタン中1%メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィ後ワックス状の固体として得られた。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

3.2 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.8-7.8 (8H, コンプレックス); 9.8 (1H, s).

参考例 2

2 - [N - メチル - N - (2 - ベンゾチアゾリル) アミノ] エタノール



2 - クロロベンゾチアゾール (8.5 g) 及び 2 - メチルアミノエタノール (20 ml) の混合物を18時間シールしたガラス張りのステンレス鋼反応器中で加圧下120℃で加熱した。冷却後油を水 (100 ml) に加えジクロロメタン (2 × 100 ml) により抽出し有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、ろ過

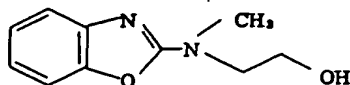
ジエチルアゾジカルボキシレート (9.0 g) の溶液を滴下した。溶液を室温で1晩撹拌し次に溶媒を減圧下除去した。残渣をジエチルエーテル (300 ml) に溶解し、ろ過しエーテル溶液を希水酸化ナトリウム溶液 (200 ml)、飽和塩水 (200 ml) により洗い乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し溶媒を蒸発させた。表題化合物 (mp 97~98℃) をジクロロメタンにより溶離するシリカゲルのクロマトグラフィ後得た。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

3.30 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.30 (2H, t); 6.80-7.85 (8H, コンプレックス); 9.85 (1H, s).

参考例 4

2 - [N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ] エタノール



乾燥テトラヒドロフラン (50 ml) 中の 2 - クロロ

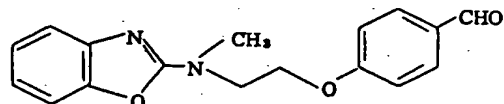
ベンゾチアゾール (15.4 g) の溶液を大気中の水分から保護し、しかも撹拌しつつ乾燥テトラヒドロフラン (100 ml) 中の 2 - メチルアミノエタノール (15.0 g) の水冷溶液に滴下した。混合物を1時間0℃で撹拌し、放置して室温に加熱し、そしてさらに2時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し生成物を酢酸エチル (200 ml) に溶解し塩水 (2 × 150 ml) により洗った。有機層を乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し溶媒を蒸発した。ジクロロメタン中のシリカゲルのクロマトグラフィに残渣をかけて表題化合物 (mp 62~63℃) が得られ、それをさらに精製することなく参考例 3 に用いた。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

3.15 (3H, s); 3.4-4.0 (4H, m); 4.7 (1H, ブロード s, D_2O との交換); 6.8-7.6 (4H, コンプレックス).

参考例 3

4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒド



乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) 中の 2 - [N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ] エタノール (9.6 g)、トリフェニルホスフィン (13.1 g) 及び 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (6.1 g) の溶液に室温で撹拌しつつ窒素の雰囲気下乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) 中の

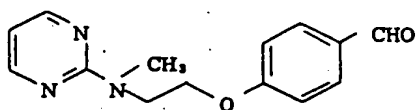
ベンゾキサゾール (15.4 g) の溶液を大気中の水分から保護し、しかも撹拌しつつ乾燥テトラヒドロフラン (100 ml) 中の 2 - メチルアミノエタノール (15.0 g) の水冷溶液に滴下した。混合物を1時間0℃で撹拌し、放置して室温に加熱し、そしてさらに2時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し生成物を酢酸エチル (200 ml) に溶解し塩水 (2 × 150 ml) により洗った。有機層を乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し溶媒を蒸発した。ジクロロメタン中のシリカゲルのクロマトグラフィに残渣をかけて表題化合物 (mp 62~63℃) が得られ、それをさらに精製することなく参考例 3 に用いた。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

3.12 (3H, s); 3.4-4.0 (4H, m); 4.7 (1H, s, D_2O と交換); 6.8-7.4 (4H, コンプレックス).

参考例 5

4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ビリミジニル) アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒド



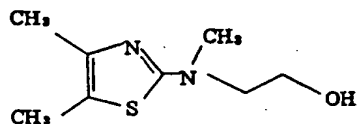
無水炭酸カリウム (15 g) を含む乾燥ジメチルスルホキシド (50 ml) 中の 4-フルオロベンズアルデヒド (12 ml) 及び 2-[N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ]エタノール (10.05 g) の混合物を 6 時間 120 °C で撹拌した。混合物を室温に冷却し水 (200 ml) に加えた。水溶液を酢酸エチル (2 × 300 ml) により抽出し有機抽出物を塩水により洗い乾燥 (MgSO₄) し蒸発させた。表題化合物をジクロロメタン中 2% メタノール中のシリカゲルクロマトグラフィ後に油として得た。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.3 (3H, s); 3.8-4.4 (4H, コンプレックス); 6.5 (1H, t); 7.0 (2H, d); 7.8 (2H, d); 8.3 (2H, d); 9.9 (1H, s).

参考例 6

2-[N-メチル-N-(2-ピリミジニル)ア



ピリジン (100 ml) 中の 2-クロロ-4,5-ジメチルチアゾール (13.2 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (40 ml) の溶液を 20 時間還流下煮沸した。冷却後油を水 (300 ml) に加え酢酸エチル (3 × 200 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水 (2 × 200 ml) により洗い乾燥 (MgSO₄) し、過し蒸発乾固して表題化合物が得られそれをさらに精製することなく参考例 14 で用いた。

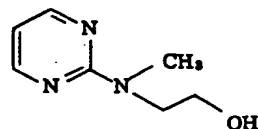
¹H NMR δ (CDCl₃)

2.15 (3H, s); 2.20 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.4-3.9 (4H, m); 5.25 (1H, ブロード s, D₂O と交換).

参考例 8

2-[N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ]エタノール

ミノ]エタノール



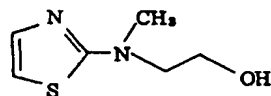
乾燥テトラヒドロフラン (100 ml) 中の 2-クロロピリミジン (10 g) 及び 2-メチルアミノエタノールの混合物を 3 時間還流下煮沸した。溶液を冷却し水 (200 ml) を加え混合物をジクロロメタンにより抽出し有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、過し蒸発乾固した。残存した油をさらに精製することなく参考例 5 で用いた。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.2 (3H, s); 3.5-3.9 (4H, m); 4.6 (1H, s, D₂O と交換); 6.4 (1H, t); 8.2 (2H, d).

参考例 7

2-[N-メチル-N-(2-[4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ]エタノール



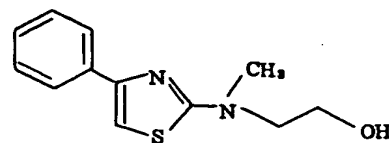
表題化合物を参考例 7 に記載されたそれと同様なやり方により 2-ブロモチアゾール (15 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (45 ml) から油として得た。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.1 (3H, s); 3.4-3.9 (4H, m); 4.8 (1H, ブロード s, D₂O との交換); 6.4 (1H, d); 7.0 (1H, d).

参考例 9

2-[N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ]エタノール



表題化合物を参考例 7 に記載されたのと同様なやり方により 2-クロロ-4-フェニルチアゾール

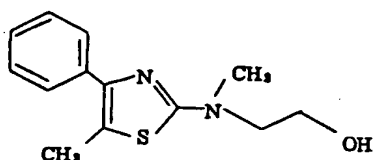
ル (13.5 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (40 ml) から油として製造した。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.15 (3H, s); 3.6-4.0 (4H, m); 4.6 (1H, ブロード s, D_2O と交換); 6.7 (1H, s); 7.2-7.9 (5H, コンプレックス)。

参考例 10

2-[N-メチル-N-(2-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ]エタノール

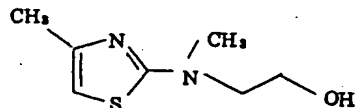


表題化合物を参考例 7 に記載したのと同様なやり方により 2-クロロ-4-フェニル-5-メチルチアゾール (18.9 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (50 ml) から油として製造した。

^1H NMR δ (CDCl_3)

2.38 (3H, s); 3.0 (3H, s); 3.45-3.85 (4H, m)

ゾリル)アミノ]エタノール



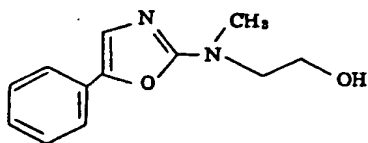
表題化合物を参考例 7 に記載したのと同様なやり方により製造しそしてさらに精製することなく次の段階に用いた。

^1H NMR δ (CDCl_3)

2.25 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.55-3.95 (4H, m); 4.9 (1H, ブロード s, D_2O と交換); 6.1 (1H, s)。

参考例 13

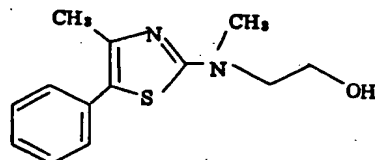
2-[N-メチル-N-(2-(5-フェニルオキサゾリル)アミノ)エタノール



5.1 (1H, ブロード s, D_2O と交換); 7.1-7.7 (5H, コンプレックス)。

参考例 11

2-[N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フェニルチアゾリル)アミノ)エタノール



表題化合物を参考例 7 に記載したのと同様なやり方により 2-クロロ-4-メチル-5-フェニルチアゾール (14.8 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (40 ml) から油として得た。

^1H NMR δ (CDCl_3)

2.35 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.5-4.0 (4H, m); 5.1 (1H, ブロード s, D_2O と交換); 7.1-7.5 (5H, コンプレックス)。

参考例 12

2-[N-メチル-N-(2-(4-メチルチア

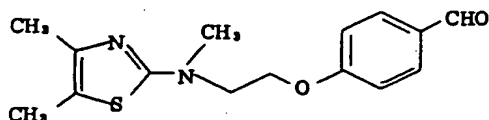
2-クロロ-5-フェニルオキサゾール (8.3 g) 及び 2-メチルアミノエタノール (30 ml) の溶液を 10 分間 50℃ で攪拌した。冷却後油を水 (250 ml) に加え酢酸エチル (2 × 150 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水 (2 × 100 ml) により洗い乾燥 (MgSO_4) し、濾過し蒸発乾固して表題化合物 (mp 73-75℃) を得た。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.2 (3H, s); 3.6 (2H, t); 3.85 (2H, t); 3.9 (1H, ブロード s, D_2O と交換); 7.0 (1H, s); 7.2-7.55 (5H, コンプレックス)。

参考例 14

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ)]ベンズアルデヒド



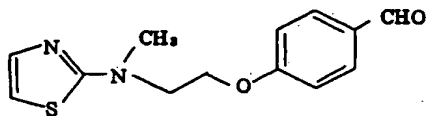
表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルチアゾリル))アミノ]エタノール(13.2g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(23.1g)から製造した。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl₃)

2.15(3H, s); 2.2(3H, s); 3.18(3H, s); 3.8(2H, t); 4.3(2H, t); 7.0(2H, d); 7.8(2H, d); 10.0(1H, s).

参考例 15

4-[2-(N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

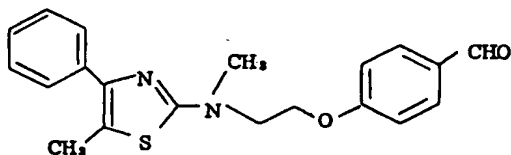


表題化合物を参考例5に記載したのと同様な方法により2-[N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ]エタノール(10.7g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(15.9g)から製造した。

6.7(1H, s); 6.95-7.9(9H, コンプレックス); 9.9(1H, s).

参考例 17

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ)]ベンズアルデヒド



表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ)エタノール(13g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(9.8g)から製造した。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl₃)

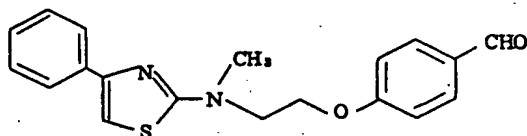
2.35(3H, s); 3.1(3H, s); 3.8(2H, t); 4.2(2H, t); 6.85-7.8(9H, コンプレックス); 9.85(1H, s).

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl₃)

3.15(3H, s); 3.9(2H, t); 4.4(2H, t); 6.5(1H, d); 7.0(2H, d); 7.15(1H, d); 7.8(2H, d); 9.9(1H, s).

参考例 16

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)]ベンズアルデヒド



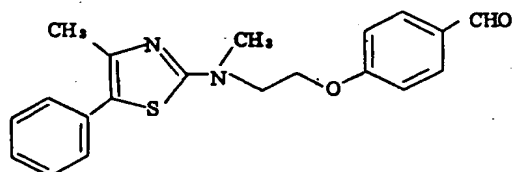
表題化合物を参考例5に記載したのと同様な方法により2-[N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ)エタノール(16.1g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(17.4g)から製造した。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl₃)

3.2(3H, s); 3.95(2H, t); 4.3(2H, t);

参考例 18

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フェニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)]ベンズアルデヒド



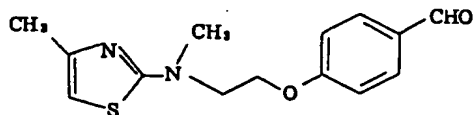
表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フェニルチアゾリル)アミノ)エタノール(13g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(13g)から製造した。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl₃)

2.36(3H, s); 3.2(3H, s); 3.9(2H, t); 4.35(2H, t); 7.05(2H, d); 7.2-7.5(5H, コンプレックス); 7.85(2H, d); 9.95(1H, s).

参考例 19

4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - メチルチアゾリル)) アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒド



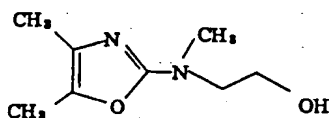
表題化合物を参考例 5 に記載したのと同様なやり方により 2 - [N - メチル - N - (2 - (4 - メチルチアゾリル)) アミノ] エタノール (12 g) 及び 4 - フルオロベンズアルデヒド (14.3 g) から製造した。

^1H NMR 4 (CDCl_3)

2.25 (3H. s); 3.2 (3H. s); 3.9 (2H. t); 4.3 (2H. t); 6.1 (1H. s); 7.05 (2H. d); 7.85 (2H. d); 9.95 (1H. s).

参考例 20

4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (5 - フエニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベン



2 - クロロ - 4.5 - ジメチルオキサゾール (5 g) 及び 2 - メチルアミノエタノール (15 ml) の溶液を 40 分間 120 °C で撹拌した。冷却後油を水 (200 ml) に加えジクロロメタン (3 × 200 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水 (2 × 100 ml) により洗い乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し蒸発乾固してワックス状の固体として表題化合物が得られ、それを精製することなく参考例 22 で用いた。

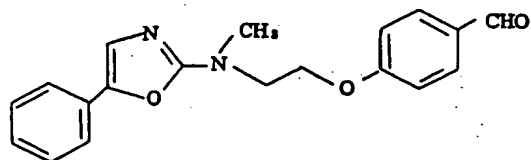
^1H NMR δ (CDCl_3)

1.95 (3H. s); 2.10 (3H. s); 3.05 (3H. s); 3.5 (2H. t); 3.8 (2H. t); 4.4 (1H. ブロード s, D_2O と交換)。

参考例 22

4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4.5 - ジメチルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒド

ズアルデヒド



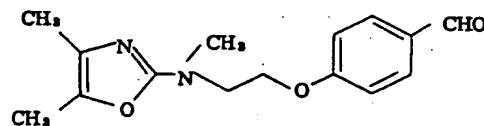
表題化合物を参考例 5 に記載したのと同様なやり方により 2 - [N - メチル - N - (2 - (5 - フエニルオキサゾリル)) アミノ] エタノール (9.3 g) 及び 4 - フルオロベンズアルデヒド (7.9 g) から製造した。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.25 (3H. s); 3.85 (2H. t); 4.3 (2H. t); 6.95 - 7.6 (8H. コンプレックス); 7.8 (2H. d); 9.9 (1H. s).

参考例 21

2 - [N - メチル - N - [2 - (4.5 - ジメチルオキサゾリル)] アミノ] エタノール



窒素の雰囲気下の DMF (60 ml) 中の 2 - [N - メチル - N - [2 - (4.5 - ジメチルオキサゾリル) アミノ] エタノール (2.7 g) の撹拌した溶液に水素化ナトリウム (0.7 g ; 油中の 60 百分散物) を一部ずつ加えた。激しい反応が鎮まつた後に 4 - フルオロベンズアルデヒド (2.9 g) を加え反応混合物を 16 時間 80 °C に加熱した。冷却後混合物を水 (400 ml) に加えた。水溶液をジエチルエーテル (3 × 250 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水 (2 × 100 ml) により洗い乾燥 (MgSO_4) し、ろ過し蒸発乾固した。表題化合物をジクロロメタン中 1 当メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィにより油として得た。

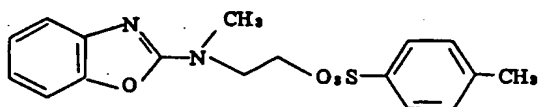
^1H NMR δ (CDCl_3)

1.95 (3H. s); 2.15 (3H. s); 3.15 (3H. s); 3.8 (2H. t); 4.25 (2H. t); 7.0 (2H. d);

7.9 (2H, d); 10.0 (1H, s).

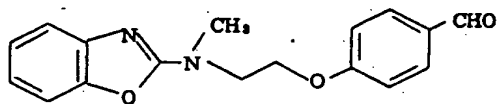
参考例 23

2-(N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチルアミノ)エタノール4-トルエンスルホニルエステル



4-トルエンスルホニルクロリド (19.0 g) を室温で乾燥ピリジン (100 ml) 中の N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチルアミノエタノール (19.2 g) の溶液に部分的に加えた。混合物を3時間室温で撹拌し水 (500 ml) に加えそしてジクロロメタン (3 × 250 ml) により抽出した。合わせた抽出物を 2 M 塩酸 (3 × 250 ml)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (250 ml) 及び塩水 (250 ml) により洗い乾燥 (MgSO₄) し戸越し蒸発させた。表題化合物をエタノールによる結晶後純粋なものとして得た。mp 119 ~ 121 °C。

ゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



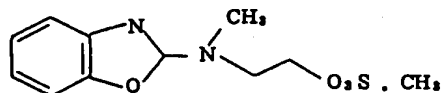
乾燥ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (7.32 g) の溶液に塩素下室温で撹拌しつつ水素化ナトリウム (60% 2.4 g) に一部ずつ加えた。気体の発生が止つたとき乾燥ジメチルホルムアミド中の 2-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)エタノール4-トルエンスルホニルエステル (17.3 g) の溶液を滴下した。混合物を 80 °C に加熱し1晩この温度で撹拌した。冷却後溶液を氷冷した水 (1 l) に注ぎ酢酸エチル (3 × 500 ml) により抽出し合わせた抽出物を水酸化ナトリウム溶液 (2 M; 500 ml) 及び塩水 (500 ml) により洗い乾燥 (MgSO₄) し戸越し蒸発させた。表題化合物 (mp 96 ~ 98 °C) をエタノールによる結晶後純品として得た。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

2.25 (3H, s); 3.05 (3H, s); 3.75 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.0 - 7.4 (6H, コンプレックス); 7.70 (2H, d)。

参考例 24

2-(N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチルアミノ)エタノールメタンスルホニルエステル



表題化合物 (mp 97 ~ 98 °C) を参考例 23 で用いたのと同様なやり方により N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチルアミノエタノール (19.2 g) 及びメタンスルホニルクロリド (11.5 g) から製造した。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.90 (3H, s); 3.25 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.5 (2H, t); 6.90 - 7.4 (4H, コンプレックス)。

参考例 25

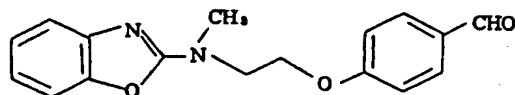
4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサ

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

3.25 (3H, s); 3.95 (2H, t); 4.40 (2H, t); 6.90 - 7.40 (6H, コンプレックス); 7.85 (2H, d); 9.90 (1H, s)。

参考例 26

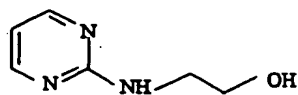
4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



表題化合物を参考例 25 に記載したのと同様なやり方で 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.22 g) 及び 2-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)エタノールメタンスルホニルエステル (2.7 g) から製造した。

参考例 27

2-(2-ピリミジニルアミノ)エタノール



2-クロロピリミジン(5g)及びエタノールアミン(15ml)を140℃で2時間撹拌した。冷却後混合物を水(200ml)に加え16時間酢酸エチル(500ml)により連続的に抽出した。有機抽出物を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し蒸発乾固した。表題化合物がジクロロメタン中3%メタノール中のシリカゲルのクロマトグラフィ後固体(mp 66℃)として得られた。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.55 (2H, コンプレックス); 3.8 (2H, t); 4.3 (1H, ブロード s, D₂Oと交換); 6.1 (1H, ブロード s, D₂Oと交換); 6.55 (1H, t); 8.3 (2H, d).

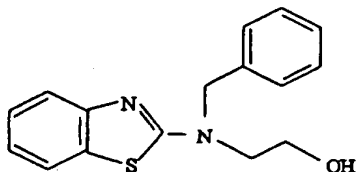
参考例 28

4-[2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

d); 7.8 (2H, d); 8.3 (2H, d); 9.9 (1H, s).

参考例 29

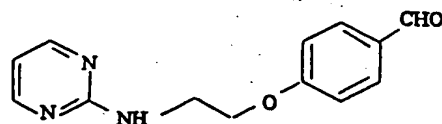
2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エタノール



2-クロロベンゾチアゾール(13g)及び2-(ベンジルアミノ)エタノール(29g)を20時間120℃で密封容器でともに加熱した。冷却後反応混合物を酢酸エチル(200ml)に溶解し溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3×100ml)、水(3×100ml)及び塩水(100ml)により洗い無水硫酸マグネシウムにより乾燥し蒸発させて表題化合物(mp 95~96℃; ジクロロメタン/ヘキサン)を得た。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.8 (4H, m); 4.5 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換);



水素化ナトリウム(1.2g; 油中60%分散物)を窒素の雰囲気下DMF(140ml)中の2-(2-ピリミジニルアミノ)エタノール(4g)の撹拌した溶液に一部ずつ加えた。激しい反応が鎮つた後に4-フルオロベンズアルデヒド(5.35g)を加え溶液を20時間80℃に加熱した。冷却後混合物を水(500ml)に加えジエチルエーテル(3×300ml)により抽出した。有機抽出物を塩水(2×200ml)により洗い乾燥(MgSO₄)し、ろ過し蒸発乾固した。ジクロロメタン中2%メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィにより表題化合物が得られそれを精製することなく次の工程に用いた。

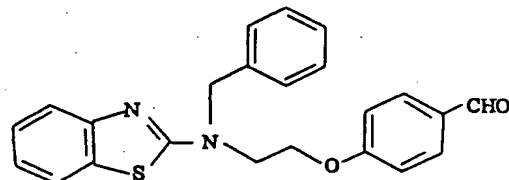
¹H NMR δ (CDCl₃)

3.8 (2H, コンプレックス); 4.2 (2H, t); 5.7 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換); 6.5 (1H, t); 7.0 (2H,

4.7 (2H, s); 6.9-7.7 (9H, コンプレックス).

参考例 30

4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド



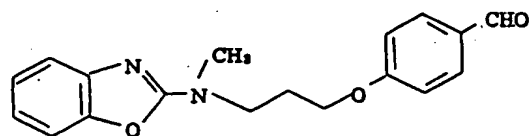
表題化合物を参考例22に記載したのと同様なやり方により2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エタノール(8.25g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(3.6g)から製造した。

¹H NMR δ (CDCl₃)

4.0 (2H, t); 4.4 (2H, t); 4.9 (2H, s); 6.9-8.0 (13H, コンプレックス); 10.0 (1H, s).

参考例 31

4-[3-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサ

ゾリル)-アミノ)プロパン-1-オール

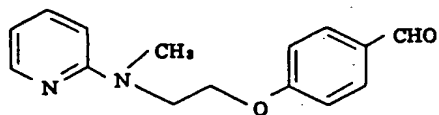
表題化合物を参考例22に記載したのと同様なやり方により3-((N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチル)アミノ)プロパン-1-オール(7.5g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(6.78g)から製造した。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.0-2.4 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.75 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.8-7.5 (6H, コンプレックス); 7.8 (2H, d); 9.9 (1H, s).

参考例 32

3-((N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチル)アミノ)プロパン-1-オール

アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

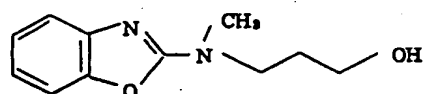
表題化合物を参考例22に記載したのと同様なやり方により2-((N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エタノール(8.9g)及び4-フルオロベンズアルデヒドから製造した。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.2 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.4 (2H, t); 6.9 (2H, d); 7.3 (1H, コンプレックス); 7.75 (2H, d); 8.15 (1H, d); 9.9 (1H, s).

実施例 1

5-(4-[2-((N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン



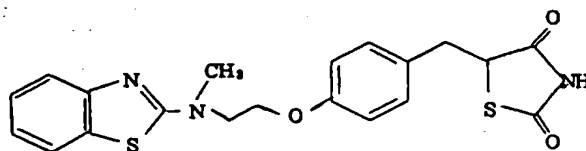
乾燥テトラヒドロフラン(50ml)中の2-クロロベンゾキサゾール(15.36g)を室温で撹拌しつつ乾燥テトラヒドロフラン(130ml)中の3-N-メチルアミノプロパン-1-オール(9.8g)及びトリエチルアミン(20.2g)の混合物に滴下した。1晩室温で撹拌後溶媒を蒸発させた。残渣をジクロロメタン(150ml)に溶解し水(3×100ml)、塩水(150ml)により洗い乾燥(MgSO₄)し、ろ過し蒸発させた。表題化合物がジクロロメタン中2.5~3%メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィ後油として得られた。

¹H NMR δ (CDCl₃)

1.8-2.1 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.5-3.85 (4H, コンプレックス); 4.3 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換); 6.8-7.5 (4H, コンプレックス).

参考例 33

4-[2-((N-メチル-N-(2-ピリジル)



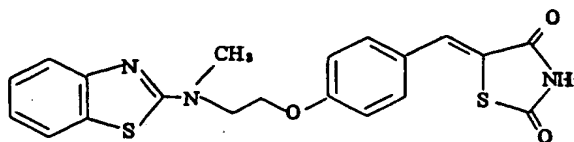
乾燥1,4-ジオキササン(70ml)中の5-(4-[2-((N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン(2g)を、水素の吸収が止むまで外界温度及び大気圧下で木炭(3g)上の10%パラジウム存在下水素の下で還元した。溶液を珪藻土を通してろ過しフィルターパッドをジオキササンにより充分に洗い合わせたろ液を真空下蒸発乾固した。表題化合物(mp 167~8℃)がメタノールによる結晶後得られた。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

2.9-3.4 (2H, コンプレックス); 3.25 (3H, s); 3.9 (2H, コンプレックス); 4.25 (2H, コンプレックス); 4.8 (1H, コンプレックス); 6.8-7.75 (8H, コンプレックス); 12.0 (1H, s, D₂Oとの交換).

実施例 2

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベン
ゾキサゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン)
- 2,4 - チアゾリジンジオン



触媒量のピペリジニウムアセテートを含むトル
エン (100 ml) 中の 4 - [2 - (N - メチル - N
- (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ) エトキシ]
ベンズアルデヒド (1.9 g) 及び 2,4 - チアゾリ
ジンジオン (0.8 g) の溶液を 2 時間ダイーソ
・アンド・スターク装置中で還流下煮沸した。混合
物を冷却し濾過し濾過した固体を乾燥して表題化
合物 (mp 219℃) を得た。

^1H NMR δ (DMSO - d_6)

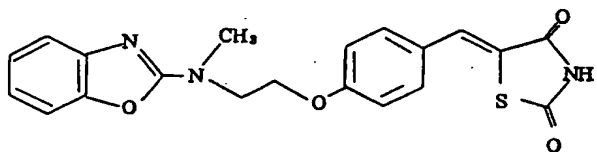
3.2 (3 H, s); 3.9 (2 H, t); 4.35 (2 H, t);
6.8 - 7.7 (10 H, コンプレックス)。

実施例 3

3.95 (2 H, コンプレックス); 4.25 (2 H, コンプレク
ス); 4.5 (1 H, コンプレックス); 6.8 - 7.3 (8 H, コン
プレックス)。

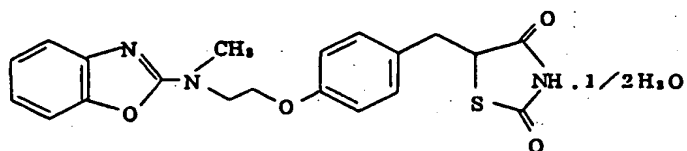
実施例 4

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベン
ゾキサゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン)
- 2,4 - チアゾリジンジオン



触媒量のピペリジニウムアセテートを含むトル
エン (100 ml) 中の 4 - [2 - (N - メチル - N
- (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ) エトキシ]
ベンズアルデヒド (1.6 g) 及び 2,4 - チアゾリ
ジンジオン (0.63 g) の溶液を 2 時間ダイーソ
・アンド・スターク装置中で還流下煮沸した。混合
物を冷却し濾過して表題化合物 (mp 227 ~ 9℃)
を得た。

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベン
ゾキサゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジル) -
2,4 - チアゾリジンジオン半水和物



乾燥 1,4 - ジオキサン (80 ml) 中の 5 - (4 -
[2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリ
ル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 -
チアゾリジンジオン (1.5 g) を、水系の吸収が
止むまで外界温度及び大気圧下木炭 (2 g) 上の
10 % パラジウムの存在下水系の下還元した。溶液
を珪藻土を通して濾過しフィルター・パッドをジ
オキサンにより充分に洗い合わせた濾液を真空中
で蒸発乾固した。表題化合物 (mp 147 ~ 9℃) を
メタノールによる結晶後得た。

^1H NMR δ (DMSO - d_6 + D_2O)

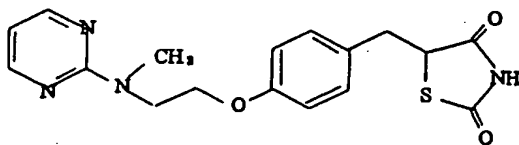
3.1 - 3.5 (2 H, コンプレックス); 3.3 (3 H, s);

^1H NMR δ (DMSO - d_6)

3.20 (3 H, s); 3.90 (2 H, t); 4.30 (2 H, t);
6.9 - 7.75 (10 H, コンプレックス)。

実施例 5

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ビリ
ミジニル) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4
- チアゾリジンジオン



乾燥 1,4 - ジオキサン (150 ml) 中の 5 - (4
- [2 - (N - メチル - N - (2 - ビリジニル)
アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チア
ゾリジンジオン (2.4 g) を、水系の吸収が止む
まで木炭 (3 g) 上 10 % パラジウムの存在下水系
により還元した。溶液を珪藻土を通して濾過しフ
ィルター・パッドをジオキサンにより充分に洗い
合わせた濾液を真空中で蒸発乾固した。表題化合物

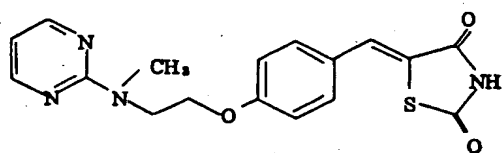
(mp 150~51℃)がメタノールによる結晶後得られた。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

2.9-3.4 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.9 (2H, コンプレックス); 4.2 (2H, コンプレックス); 4.9 (1H, コンプレックス); 6.6 (1H, t); 6.9 (2H, d); 7.2 (2H, d); 8.4 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

実施例 6

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



触媒量のビペリジニウムアセテートを含むトルエン (100 ml) 中の 4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)エトキシ]ベン

(1.6 g)をメタノール (50 ml) 及びジオキササン (50 ml) の混合物に溶解した。マグネシウムの削りくず (1.5 g) を加え溶液を沸騰が観察されなくなるまで撹拌した。混合物を水 (300 ml) に加え酸性 (2 M HCl) にして溶液として中和し (飽和 NaHCO₃ 溶液)、ろ過し乾燥した。固体をジオキササン (100 ml) に溶解しシリカ (20 g) に吸着させ、表題化合物がジクロロメタン中 5 % ジオキササンのシリカゲルのクロマトグラフィー後得られた。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

2.05 (3H, s); 2.15 (3H, s); 3.0 (3H, s); 3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.1 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

実施例 8

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン

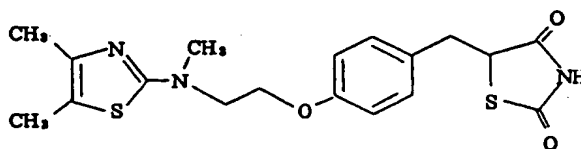
ズアルデヒド (1.7 g) 及び 2,4-チアゾリジンジオン (0.7 g) の溶液を 2 時間ダイーン・アンド・スターク装置で還流下煮沸した。混合物を冷却しろ過して表題化合物 (mp 189~90℃) を得た。

¹H NMR δ (DMSO-d₆ + D₂O)

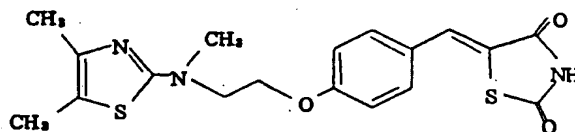
3.2 (3H, s); 3.7-4.4 (4H, コンプレックス); 6.6 (1H, t); 7.1 (2H, d); 7.5 (2H, d); 7.7 (1H, s); 8.4 (2H, d)。

実施例 7

5-(4-(2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



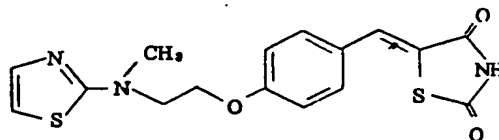
表題化合物 (mp 175℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により製造した。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

2.0 (3H, s); 2.1 (3H, s); 3.0 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.25 (2H, t); 7.1 (2H, d); 7.55 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

実施例 9

5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



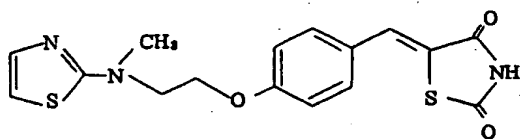
表題化合物 (mp 186℃; MeOH) を実施例 7 に記載したのと同様なやり方により製造した。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.1 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.7-7.3 (6H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 10

5-[4-{2-(N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)エトキシ}ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 212℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により製造した。

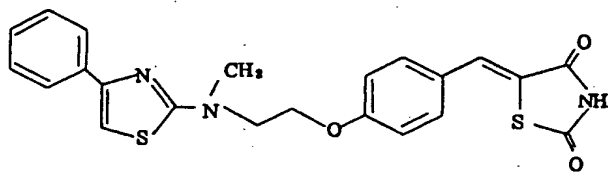
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

3.1 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.3 (2H, t);

3.9 (2H, t); 4.25 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.1-7.45 (6H, コンプレックス); 7.85 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 12

5-[4-{2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ)エトキシ}ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 134℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方で 4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンズアルデヒドから製造した。

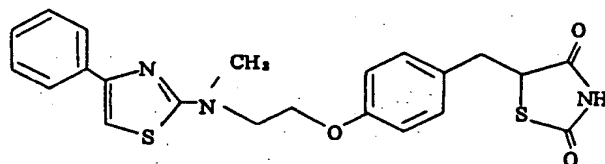
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

3.2 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.1-7.95 (11H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブ

6.75 (1H, d); 7.1-7.3 (3H, コンプレックス); 7.6 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 11

5-[4-{2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



表題化合物を実施例 7 に記載したのと同様なやり方により 5-[4-{2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン (1.6 g) から泡 (mp 62-65℃) として得た。

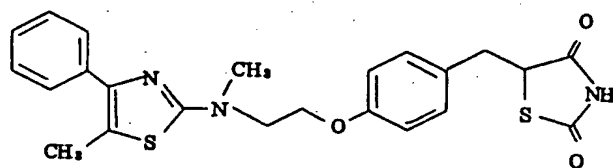
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

3.15 (3H, s); 3.0-3.4 (2H, コンプレックス);

-7.8, D_2O との交換)。

実施例 13

5-[4-{2-(N-メチル-N-[2-(4-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ]エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



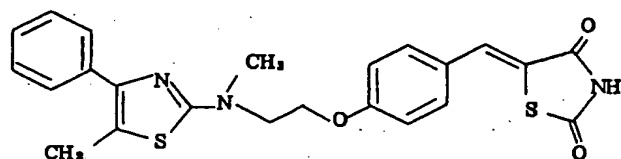
泡 (mp 60-62℃) として得られる表題化合物を実施例 7 に記載したのと同様なやり方で製造した。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.35 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.2 (2H, d); 7.25-7.5 (3H, コンプレックス); 7.65 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 14

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - フエニル - 5 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物を実施例 4 に記載したのと同様な方法により 4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - フエニル - 5 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドから製造し、精製することなく実施例 13 で用いた。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

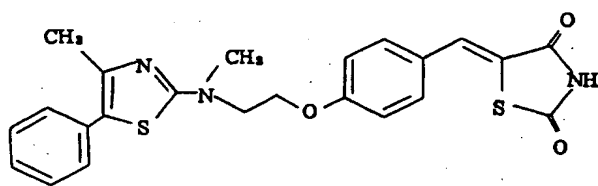
2.4 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.1 - 7.75 (10H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 15

ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 16

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン

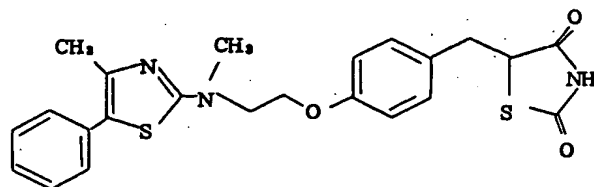


表題化合物を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により 4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドから製造しそして精製することなく実施例 15 で用いた。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.3 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.15 - 7.75 (10H, コンプレックス)

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 174 $^{\circ}\text{C}$; MeOH) を実施例 7 に記載したのと同様な方法により 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオンから製造した。

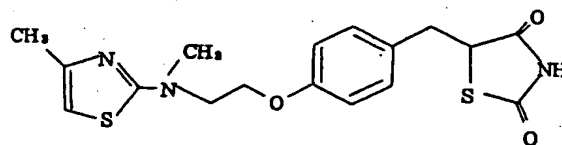
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.3 (3H, s); 3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス); 3.15 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.25 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.95 (2H, d); 7.2 (2H, d); 7.45 (5H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 17

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物を実施例 7 に記載したのと同様な方法により 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオンから得 (mp 121 $^{\circ}\text{C}$) として得た。

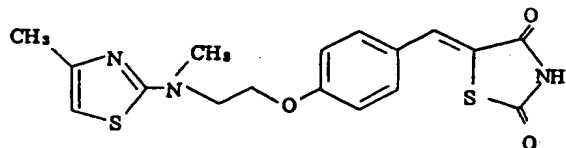
^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.1 (3H, s); 3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス); 3.1 (3H, s); 3.75 (2H, t); 4.15 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.3 (1H, s); 6.9 (2H, d); 7.2 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

D₂Oとの交換)。

実施例 18

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 -
- メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベン
ジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物を実施例 5 に記載したのと同様なやり方により 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - メチルチアゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドから製造し、そして精製することなく実施例 17 で用いた。

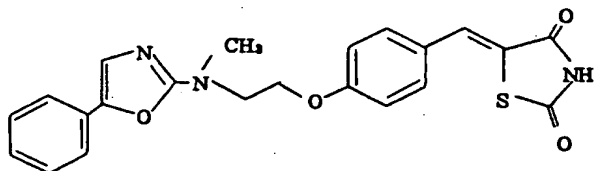
¹H NMR δ (DMSO - d₆)

2.1 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.85 (2H, d);
4.3 (2H, d); 6.3 (1H, s); 7.15 (2H, d);
7.6 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

の交換)。

実施例 20

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (5 -
- フェニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ]
ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 191℃) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により 4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (5 - フェニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンズアルデヒドから製造した。

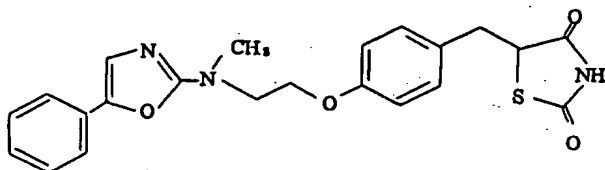
¹H NMR δ (DMSO - d₆)

3.2 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.35 (2H, t);
7.1 - 7.7 (10H, コンプレックス); 7.8 (1H, s);
12.0 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

実施例 21

実施例 19

5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - [2 - (5 -
- フェニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ)
ベンジル] - 2,4 - チアゾリジンジオン

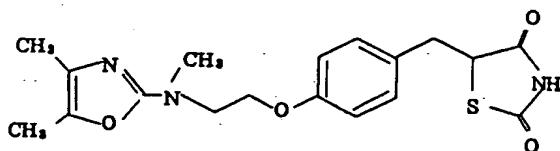


表題化合物 (mp 200℃, MeOH) を実施例 7 に記載したのと同様なやり方により 5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - [2 - (5 - フェニルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ) ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジオンから製造した。

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス); 3.15 (3H, s);
3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.1 - 7.4 (6H, コンプレックス); 7.5 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D₂Oと

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4,5 - ジメチルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン



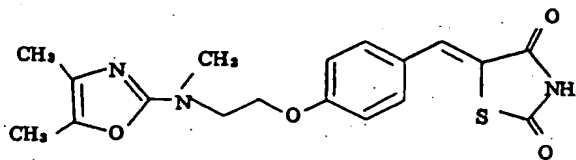
乾燥 1,4 - ジオキサン (100 ml) 中の 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4,5 - ジメチルオキサゾリル)] アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリジンジオン (1.2 g) を、水素の吸収が止るまで木炭 (2.5 g) 上 10 % パラジウム存在下水素により還元した。溶液を珪藻土を通してろ過しフィルター・パッドをジオキサンにより充分に洗い合わせたろ液を真空下蒸発乾燥した。表題化合物をジクロロメタン中 1 % メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィー後 (mp 53 ~ 54℃) として得た。

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

1.85 (3H, s); 2.05 (3H, s); 3.0 (3H, s);
3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.65 (2H, t);
4.1 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.85
(2H, d); 7.15 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s,
D₂Oとの交換).

実施例 22

5-[4-(2-(2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルオキサゾリル))アミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



表題化合物 (149℃で軟化) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により製造した。

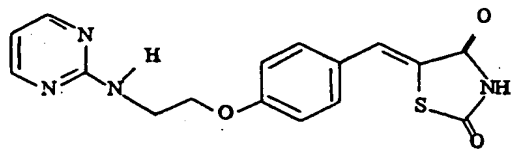
¹H NMR δ (DMSO-d₆)

1.85 (3H, s); 2.05 (3H, s); 3.0 (3H, s);
3.7 (2H, t); 4.25 (2H, t); 7.1 (2H, d);

3.0-3.4 (2H, コンプレックス); 3.65 (2H, コンプレックス); 4.1 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス);
6.6 (1H, t); 6.85 (2H, d); 7.15 (2H, d);
7.25 (1H, t, D₂Oとの交換); 8.3 (2H, d); 12.0
(1H, ブロード s, D₂Oとの交換).

実施例 24

5-[4-(2-(2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 234℃) を実施例 6 に記載したのと同様なやり方により 4-[2-(2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド及び 2,4-チアゾリジンジオンから得た。

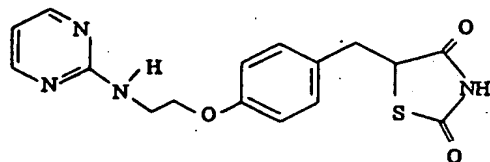
¹H NMR δ (DMSO-d₆)

3.65 (2H, コンプレックス); 4.2 (2H, t); 6.6 (1

7.5 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換).

実施例 23

5-[4-(2-(2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



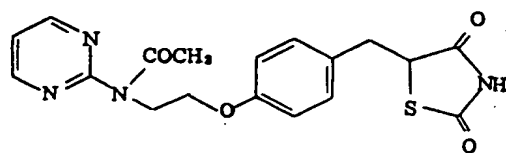
DMF (70 ml) 中の 5-[4-(2-(2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン (3 g) 及び木炭 (9 g) 上 10 多パラジウムの混合物を、水素の吸収が止むまで約 14 kg/cm² (200 psi) の圧力の水素の下で撹拌した。混合物を珪藻土を通して濾過しフィルター・パッドを DMF により充分に洗った。合わせた濾液を蒸発乾固し表題化合物 (mp 173℃) をメタノールによる再結晶後得た。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

H, t); 7.0-7.6 (5H, コンプレックス, 1 個のプロトンが D₂O により変化); 7.7 (1H, s); 8.3 (2H, d);
12.0 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換).

実施例 25

5-[4-(2-(2-(N-アセチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



無水酢酸 (15 ml) 及び 1,4-ジオキササン (5 ml) 中の 5-[4-(2-(2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン (800 ㎎) の撹拌した溶液を 3 時間還流下煮沸した。冷却後混合物を水 (300 ml) に加え中和 (重炭酸ナトリウム) しジクロロメタン (3 × 200 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水 (100 ml) により洗い乾燥 (MgSO₄) し濾過し蒸

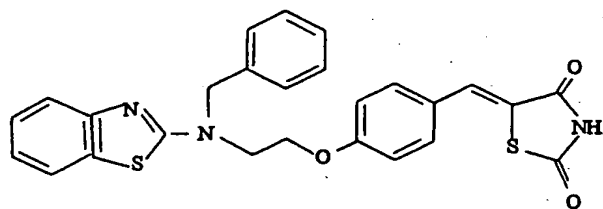
発乾固した。残存した油をジクロロメタンのシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて表題化合物 (mp 137℃) を得た。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

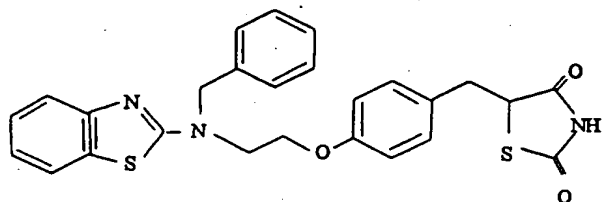
2.3 (3H, s); 2.9-3.4 (2H, コンプレックス); 4.15 (2H, t); 4.35 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.7 (2H, d); 7.1 (2H, d); 7.35 (1H, t); 8.8 (2H, d); 12.0 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 26

5-(4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-



ジオキササン (150 ml) 中の 5-(4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン (2.4 g) を室温且大気圧で 3 時間 10 多バラム、木炭 (4.8 g) の存在下水素化した。さらに触媒 (2.4 g) を加え水素化を合計 20 時間続けた。混合物を珪藻土を通して伊過し溶媒を蒸発させた。残渣を溶解液として 3 多メタノール・ジクロロメタンを用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにかけて泡 (78℃ で崩壊した) として表題化合物を得た。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.1 (1H, dd); 3.4 (1H, dd); 4.0 (2H, t); 4.25 (2H, t); 4.5 (1H, dd); 4.9 (2H, s);

N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド (3 g) 及び 2,4-チアゾリジンジオン (1 g) をピペリジン (0.2 ml) 及び安息香酸 (0.2 g) を含むトルエン (200 ml) に溶解しディーン・アンド・スターク装置で 4 時間還流加熱した。冷却後溶液をその容積の 50 多に真空下濃縮しそして結晶した表題化合物を伊過により集め減圧下乾燥した (mp 185~188℃)。それを精製することなく実施例 27 で用いた。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

4.0 (2H, t); 4.4 (2H, t); 4.9 (2H, s); 7.1-7.9 (14H, コンプレックス); 12-13 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

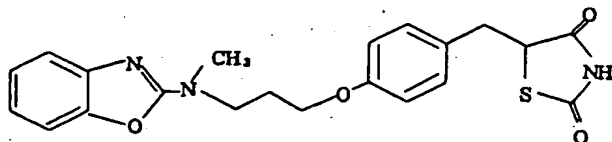
実施例 27

5-(4-(2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン

6.8-7.6 (13H, m); 8.3 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

実施例 28

5-(4-(3-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオン



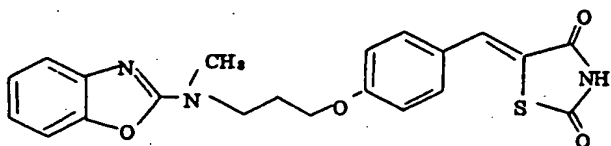
表題化合物 (mp 171~3℃; エタノール) を実施例 1 に記載したのと同様なやり方により 5-(4-(3-(N-メチル-N-(2-ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ)ベンジリデン)-2,4-チアゾリジンジオンから製造した。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.0-2.35 (2H, コンプレックス); 2.9-3.6 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.9 (1H, コンプレックス); 6.8-7.4 (8H, コンプレックス); 12-12.5 (1H, ブロード s, D_2O との交換)。

D₂Oとの交換)。実施例 29

5 - (4 - [3 - (N - メチル - N - (2 - ベン
ゾキサゾリル) アミノ) プロポキシ] ベンジリデ
ン) - 2,4 - チアゾリジンジオン



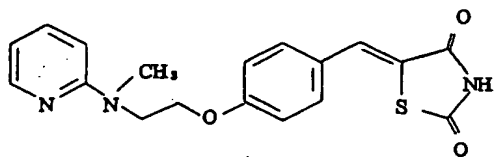
表題化合物 (mp 202~204℃) を実施例 4 に記載
したのと同様なやり方により 4 - [3 - (N - メ
チル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ) プ
ロポキシ] ベンズアルデヒド (5.3 g) 及び 2,4
-チアゾリジンジオン (2.2 g) から製造した。

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

2.0 - 2.35 (2H, コンプレックス); 3.15 (3H, s);
3.7 (2H, t); 4.2 (2H, t); 7.0 - 7.7 (8H, コン
プレックス); 7.8 (1H, s); 12.0 (1H, ブロード s,
D₂Oとの交換)。

実施例 31

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ビリ
ジル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4
-チアゾリジンジオン



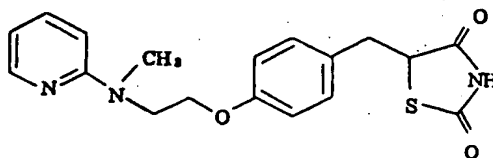
表題化合物 (mp 177~9℃) を実施例 4 に記載
したのと同様なやり方により 4 - [2 - (N - メ
チル - N - (2 - ビリジル) アミノ) エトキシ]
ベンズアルデヒド (3.2 g) 及び 2,4 - チアゾリ
ジンジオン (1.1 g) から得た。

¹H NMR δ (DMSO - D₂O)

3.1 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.2 (2H, t);
6.4 - 7.5 (7H, コンプレックス); 7.7 (1H, s);
8.1 (1H, d)。

化合物の有効性の立証肥満マウス、経口グルコース耐性テスト実施例 30

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ビリ
ジル) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2,4 - チ
アゾリジンジオン



表題化合物 (mp 153~5℃, MeOH) を実施例 1
に記載したのと同様なやり方により 5 - (4 -
[2 - (N - メチル - N - (2 - ビリジル) アミ
ノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2,4 - チアゾリ
ジンジオンから得た。

¹H NMR δ (DMSO - d₆)

2.9 - 3.4 (2H, コンプレックス); 3.1 (3H, s); 3.9
(2H, t); 4.15 (2H, t); 4.8 (1H, コンプレッ
クス); 6.5 - 6.85 (2H, コンプレックス); 6.8 (2H,
d); 7.2 (2H, d); 7.5 (1H, コンプレックス); 8.1
(1H, d); 12.05 (1H, ブロード s, D₂Oとの交換)。

C 57 bl/6 肥満 (ob / ob) マウスに粉末状の
オキソイド飼料を与えた。少くとも 1 週間後マウ
スに粉末状のオキソイド飼料を続けるか又はテス
ト化合物を含む粉末状のオキソイド飼料を与えた。
補足された飼料投与 8 日後にすべてのマウスをグ
ルコースの経口負荷 (3 g / kg) を受ける 5 時間
前に絶食させた。グルコース分析のための血液サ
ンプルをグルコース投与 0, 45, 90 及び 135 分
後に採取し、テスト化合物処置群が対照群と比較
される血糖曲線下の面積の低下率として結果を次
に示す。7 匹のマウスを各処置に用いた。

実施例 No	飼料中の量 (μ モル/kg飼料)	血糖曲線下の 面積の低下%
1	100	51
2	300	30
3	10	39
4	300	30
5	100	40
7	50	47
9	100	58
11	100	34
13	100	37
15	100	39
17	100	34
19	30	22
21	30	33
24	30	15
25	30	19
27	300	56
29	300	32

毒性

前述のすべてのテストにおいて本発明のすべての化合物について毒性学上の作用は示されなかった。

代理人 弁理士 秋 沢 政 光
他 1 名

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁴

C 07 D 213/74
277/82
417/12

識別記号

2 1 3
2 3 9
2 6 3

庁内整理番号

6971-4C
7431-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6529-4C
7624-4C
7624-4C

// C 07 D 239/42
263/48
263/58

自発手続補正書

昭和63年10月13日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願昭63-221205号

2. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

住 所 イギリス国、ミドルセックス州、ブレントフォード、グ
レートウエストロード、ビーチャムハウス(番地なし)

名 称 ビーチャム・グループ・ビーエルシー

4. 代 理 人

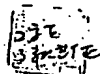
居 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル

電話(666) 6 5 6 3

氏 名 (5792) 弁理士 秋 沢 政 光



5. 補正により増加する発明の数 ^{請求項} な し



6. 補正の対象 明 細 書

7. 補正の内容 別紙の通り手書明細書のタイプ浄書
(内容に変更なし)



力 保 蓋

